

差别,表现在抑菌圈直径上几乎相等。

三、讨论

(一)水合氯醛上述体外抗菌活性的实验结果表明,它对金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌有较强的抑杀作用,是其治疗外伤感染的基础。

(二)水合氯醛的分子结构中含有醛基和氯,其抗菌作用机制可能是使菌体蛋白质变性,此点有待进一步实验证实。对其他菌株的抗菌活性有待进一步研究,以期对该药的新

用途有更多的发现。

(三)初步临床试用证实,10%水合氯醛溶液湿敷纱布用于外伤感染具有刺激性小、伤口愈合快、使用简单、方便、价廉等优点。

参考文献

- [1]周金黄,等译.应用药理学.第1版,北京:人民卫生出版社,1985:298
- [2]徐叔云,等.药理实验方法学.第2版,北京:人民卫生出版社,1991:1356~60
- [3]郑钧镛,等.药品微生物学及检验技术.第1版,北京:人民卫生出版社,1989:350

释放肽和蛋白质的聚合物

郭 涛摘译 熊方武校

本文描述了释放肽和蛋白质药物的聚合物的用途。试图将可溶性聚合物技术把聚合物结合到治疗蛋白质分子的各个部位上,从而使机体得以识别外来分子。其目的包括稳定连接,具有水溶性,降低致免疫性,延长半衰期,以及完整的生物活性等。聚乙二醇(PEG)-腺苷脱氨酶(ADA)(即牛腺嘌呤(脱氨)酶)已经 FDA 批准对患有多种严重免疫缺乏疾病造成 ADA 缺乏且又不适于进行骨髓移植的患者用作替代疗法。牛腺嘌呤(脱氨)酶可逆转 ADA 缺乏的细胞中腺苷和脱氧腺苷的毒性积累,重建免疫系统。PEG-天冬酰胺酶已显示出对急性淋巴细胞性白血病病人的希望;过敏反应最低。动物试验表明

超氧化歧化酶(SOD)可用于身体消除氧游离基能力下降的烧伤和心肌炎等病人;与 PEG 结合后可大大延长蛋白质的半衰期。研究中的其它与 PEG 结合的蛋白质还有 PEG-过氧化氢酶、PEG-尿酸酶、PEG-蜂毒蛋白、PEG-血红蛋白及 PEG-修饰的豚草花粉提取物。还研究了作为蛋白质载体的右旋糖酐、白蛋白、DL-氨基酸和聚乙烯吡咯烷酮(PVP);迄今为止生产出来的大多数产品尚未显示出许多希望。

聚合物与蛋白质结合已生产出具有完整生物活性和降低致免疫性的蛋白质药物,但有关这种技术还有待进一步研究。

[Am J Hosp Pharm. 1994, 51(2):210]

口服氟康唑和多烯类在儿童恶性血液和肿瘤中预防真菌感染

虞瑞尧 介评

氟康唑(Fluconazole,商品名大扶康 Diflucan),由美国辉瑞(Pfizer)公司于1988年推向世界,到1990年,美批准其投入使用,至今只有6年时间,刚投放市场时美国辉瑞公

司称:因为只有少量数据用于小于16岁的儿童,故暂不推荐用于这些患儿中,由于无婴幼儿应用氟康唑的数据,更无法推荐在1岁以下的婴儿中使用。

早在 1989 年 Bodey 等^[1]在 146 例住院恶性肿瘤(不包括白血病)成人病人中用氟康唑 50mg, q. d, 与安慰剂作对照, 用药 4 周其效果优于安慰剂组, 口咽部念珠菌病对照组的发生率为 28%, 而氟康唑组为 2%($P < 0.001$), 培养出念珠菌各为 53% 和 3%。在住院过程中用氟康唑预防的只有 3% 病人发生获得性念珠菌病, 而安慰剂组高达 25%。因化疗, 放疗或骨髓移植(BMT)引起白细胞减少而发生念珠菌感染的高危病人的 416 例, 用氟康唑 50mg, q. d, 与口服制霉菌素 400 万 μ /d 单位或两性霉素 B(AMB) 2g 预防真菌感染作比较。氟康唑组成功率为 76%, 而多烯类组为 68%($p = 0.04$)。氟康唑组发生真菌感染(主要为口咽部念珠菌病)为 4 例, 而多烯类组为 12 例($P = 0.008$)。据初步观察结论是氟康唑 50mg, q. d 对免疫受损病人预防真菌感染上是成功的, 但对氟康唑未说明是内源性的全身性真菌感染, 还是环境中的致病菌, 如曲霉属感染的预防上还需要作进一步研究。

白血病, 恶性肿瘤在儿童中比较多见, 当他们接受化疗, 放疗或 BMT 造成白细胞下降, 免疫受损, 易诱发真菌感染, 容易发生口咽部念珠菌病的情况下, 儿童(包括婴幼儿)能不能用氟康唑, 其预防效果如何, 这是一个新的研究课题, 以 Ninane 为首的跨国的多中心研究组所发表的论文解答了这个问题。

近来治疗儿童癌症采用剧烈的化疗或放疗方案的结果是长期骨髓受抑制, 病人极易诱发严重真菌感染, 对免疫受损病人授予广谱抗生素治疗和预防成为标准的处治, 它可以进一步诱发儿童癌症病人真菌感染。由于给予化疗, 胃肠外营养和血液制品而生活在中央静脉导管, 更是致病性细菌或真菌的来源。

儿童和成人癌症病人中念珠菌属(特别是白念珠菌)是发病率和死亡率的主要原因, 采用经验性的 AMB 治疗是治疗真菌感染的标准方法, 但在免疫受损的病人中可能失败。

有报道癌症病人用 AMB 治疗成活的只有 26%。

用最新的唑类抗真菌药预防真菌感染改变了恶性肿瘤和免疫受损病人真菌感染的处治方法。氟康唑是三唑类抗真菌药, 它口服后吸收好, 在治疗浅部和系统性念珠菌属感染上证明既有效又安全, 氟康唑用来预防免疫受损的成人病人预防效果已得到肯定。本文是用氟康唑与 AMB 和制霉菌素作对照来研究预防严重免疫受损儿童真菌感染的评价。

502 例采用开放、对照、随机, 多中心研究, 比较口服氟康唑或多烯类抗真菌药(制霉菌素或 AMB), 在儿童恶性血液或肿瘤中预防真菌感染的效果和安全性。将 8 个国家的 23 个中心分成二个组进行研究, 病人为首次或重复采用化疗或放疗的治疗方案, 他们发生严重的白细胞减少(白细胞计数 $\leq 1000\text{mm}^3$)和发生真菌感染危险的儿科住院病人。

病人随机接受三种疗法中的一种预防方案: 氟康唑口服混悬液 3mg/kg 体重, 每日 1 次, 制霉菌素口服混悬液 50.000 μ /kg 体重, 一日总量 4 次分服; AMB 口服混悬液 25mg/kg 体重, 一日总量 4 次分服。

502 的病人, 平均年龄 6.8 岁(6 个月到 17 岁), 男女之比为 298:204。二组的基本情况: 氟康唑组(F 组)245 例, 男:女 = 152:99, 多烯类组(P 组)257 例, 为 146:111, 平均年龄(岁): F 组 6.8, P 组 6.8, 平均体重(Kg): F 组 26.6, P 组 26.8, 预防期天数: F 组 27.8, P 组 29.2, 二组所患恶性疾病如下: 急、慢性白血病, 非何杰金淋巴瘤, 何杰金瘤, 实质性肿瘤和其它 F 组和 P 组分别为: 133:132, 18:28, 9:4, 74:79, 11:14。二组中最常见的原发病为白血病, F 组中占 56%, P 组中占 53%。实质性肿瘤其次。

氟康唑组 245 例病人中获得 218 份标本, 多烯类组 257 例病人中获 227 份标本, 收集一个以上部位的标本氟康唑组 36 例(17%), 多烯类组 56 例(25%), 其中最多的

真菌为白念珠菌,而最多的感染部位为口腔。

预防结果:氟康唑组 240 例病人有 196 例(81.6%)获得成功的预防效果,而在制霉菌素和 AMB 组 255 例病人有 188 例获得成功的预防效果,氟康唑组预防小儿病人中真菌感染明显优于多烯类组($P=0.01$)。

临床评价:F 组 209 例中 182 例(87%)完成预防和最终评价,结果为可能成功,而 P 组 228 例病人中 187 例(82%)可能成功,二组在统计学上无显著性差异($P=0.365$)。

真菌学评价:F 组 230 例病人最终完成预防评价,188 例(82%)有真菌学结果,发现减少了 31 例(16%),抑制了 127 例(68%),增加了 30 例(16%)。P 组 243 例病人最终完成预防评价,207 例有真菌学结果,发现减少了 31 例(17%),抑制了 140 例(68%),增加了 31 例(15%),经统计学分析显示二组之间无显著性差异,同样随访 6 周后的结果经统计学处理二组之间也无显著性差异。

安全性评价:报告与药物有关的副作用在 F 组 245 例中发生 38 例(16%),8 例病人因副作用而中断治疗,P 组 257 例中发生 21 例(8%),3 例病人因副作用而中断治疗,副作用发生率最高的是轻至中度的胃肠道反应。

根据 1990 年美国亚特兰大第 3 届国际医院感染会议的资料,美国 1980—1990 年间医院真菌感染发生率为 7.9%,其中白念珠菌占 79%。在德国柏林大学医院从菌血症病人中分离出真菌,1979 年为 1.4%,到 1986 年上升到 6.5%。证明真菌感染的发生率正在增加,这就需要选择预防用的抗真菌药物。有材料证明,对严重免疫受损病人用氟康唑中预防真菌感染有很好的效果。据报道,接受化疗的 146 例恶性肿瘤转移的成年病人,为预防口咽部念珠菌病将他们随机分成氟康唑组和安慰剂组,病人之感染临床症状组从 1 或 2 个部位取材接种作真菌培养,结果在安慰剂组发生口咽部念珠菌病 15 例(28%),而在氟康唑组只有 1 例(2%)($P=0.0003$)。证

明在高危发生播散性念珠菌感染的病人中用氟康唑预防口咽部念珠菌病有良好的效果。口咽部念珠菌病是免疫受损 8 种病人中严重危险的问题。作者们研究用氟康唑预防发生口咽部念珠菌病 3 例(1.3%),而口服多烯类预防发生 15 例(6%)。

对持续的颗粒白细胞减少症的实验动物用氟康唑预防播散性念珠菌病,其效果与 AMB 一样,但没有 AMB 的副作用。但氟康唑对慢性播散性念珠菌病无效。这实验室资料证明临床上用氟康唑预防病人的急性系统性真菌感染是有效的。由于 AMB 的毒性,禁止用于预防和早期治疗上。资料证明它只适用于真菌感染发展阶段。对免疫受损的儿科病人用氟康唑预防真菌感染的效果优于制霉菌素和 AMB。

对潜在恶性疾病病人中用异体或自体 BMT 病人,从一开始每日口服或静滴氟康唑直到嗜中性白细胞上升到 1000mm^3 止。用药期未从 1 或 2 个部位培养出真菌病原菌,对照组为 67.2%,而氟康唑组为 29.6%,系统性真菌感染对照组为 28 例,而氟康唑组只有 5 例($P<0.001$)。氟康唑可以预防除克柔念珠菌以外的所有念珠菌属。在预防其它念珠菌属感染成功的同时,克柔念珠菌感染的发生率在增加,这成为另一个重要的问题。在 BMT 病人中证明克柔念珠菌毒力更强,这个问题引起作者们的重视。在 BMT 组病人中用氟康唑预防念珠菌属效果优于口服多烯类。

有少许资料研究用氟康唑治疗免疫受损病儿的真菌感染。在 34 例有控制的研究中发生念珠菌病 24 例,平均年龄 6 岁(从 13 天到 14 岁),他们患有诱发真菌感染的疾病(HIV 感染,癌症、器官移植,BMT、新生婴儿和营养不良)。Viscoli 等注意到对 34 例用氟康唑获临床和真菌学有效 30 例(88%)。其结论是氟康唑可以取代 AMB 治疗儿科病人中的真菌感染。

全球 8 个国家的多中心研究用氟康唑预

防和早期治疗白细胞减少,免疫受损的成人和儿童高危人群的真菌感染,共 562 例。统计结果证明氟康唑的预防效果优于口服多烯类。在氟康唑组中真菌感染的发生率较低。所有三种药的耐受性均良好,可发生轻至中度的胃肠道反应。

在治疗儿科病人时剂量是一个重要的考虑。本氟康唑方案每日只需口服一次,而口服多烯类需要每日服药 4 次。

作者们采用大样本多中心研究血液和恶性肿瘤儿科病人,用氟康唑预防真菌感染,其安全性与耐受情况优于制霉菌素和 AMB。作者们推荐对免疫受损的儿童预防真菌感染可用氟康唑。

Zervos 等^[3]指出念珠菌属特别是患癌症,脏器移植,大的外科手术以及住在 ICU 病房免疫受损病人中急剧增加的医院感染的致病菌,已有许多作者证实用氟康唑在恶性肿瘤高危真菌感染中获得好的预防效果。氟康唑 50mg/d,28d 比安慰剂或口服多烯类预防更有效,例如 Brammer 在一份 511 例对化疗、放疗或 BMT 致白细胞减少的高危病人进行前瞻性随机试验,用氟康唑 50mg/d,与口服多烯类(制霉菌素至少 $4 \times 10^6 \mu/d$, AMB2g/d 为多日量),氟康唑组发生口咽部念珠菌病 4 例,而多烯类组 22 例($P < 0.001$),系统性真菌感染氟康唑治疗组为 6 例,而多烯类治疗组为 9 例,氟康唑的预防效

果优于多烯类。

Marchisio 等^[4]用氟康唑治疗 51 例 HIV 感染儿童口咽部念珠菌病,平均年龄 5 岁,由白念珠菌引起的口咽部念珠菌病 28 例(55%),氟康唑平均用量 3.4mg/kg/d(2~5.6mg/kg/d),平均用药 12 天(6~28d),到治疗结束,90%儿童获临床治愈,6%好转,4%失败。念珠菌根除 82%,临床失败的儿童因为给药量偏低,低于 3mg/kg/d,治疗 2,4 周后临床治愈率在儿童中各为 88%和 82%。同样真菌根除各为 76%。6 例儿童发生轻的不良反:1 例发疹,5 例轻度肝酶值升高。本资料揭示氟康唑对 HIV 感染儿童口咽部念珠菌病的治疗是安全,有效的。

参考文献

- [1] Grant SM, Clissold SP. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycosis. *Drugs*, 1990, 39(6): 877~916.
- [2] Ninane J et al. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*, 1994, 13(4): 330~337.
- [3] Zervos m, Meuneir F. Fluconazole (Diflucan): a review. *Int J Antimicrob Agents*, 1993, 3: 147~170.
- [4] Marchisio P, Principi N. Treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children with oral fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*, 1994, 13(4): 338~340.

(上接 125 页)

为此,医疗质量通过下列三方面可以得到改善:

1、明确只选择得到证实疗效的药物去使用。

2、药房供应有限制的药物,能够使医生熟悉掌握每种药物,获得更完善的知识。

3、药品集中药物名称较少,这就减少药

品混乱而导致发给病人错药的机会。

自从规定医生可根据需要对特殊病人申请非药品集药物和增加新药在一个月內即可添入名单之后,在临床上得以实行了治疗的个体化合理用药,同时病人得到及时而先进的治疗。

[*Chin J Clin Pharmacol*, 1993; 1: 8-9 (英文)]